

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zolmitriptan Sandoz 2,5 mg suussa hajoavat tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 2,5 mg tsolmitriptaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää enintään 25 ng sulfiitteja ja 2,5 mg aspartaamia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Suussa hajoava tabletti.

Valkoinen, pyöreä, litteä suussa hajoava tabletti, jossa toisella puolella kaiverrus ”ZMT 2.5”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zolmitriptan Sandoz on tarkoitettu vähintään 18-vuotiaille aikuisille aurallisen tai aurattoman migreenipäänsärlyn akuuttihoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelava Zolmitriptan Sandoz suussa hajoavien tablettien annos migreenikohtauksen hoitoon on 2,5 mg. Zolmitriptan Sandoz kannattaa ottaa mahdollisimman pian migreenipäänsärlyn alettua, mutta se on tehokas myös myöhemmin otettuna.

Jos migreenin oireet uusiutuvat 24 tunnin aikana ensivasteen jälkeen, voidaan ottaa toinen annos. Sen saa ottaa aikaisintaan 2 tunnin kuluttua edellisestä annoksesta. Jos ensimmäisellä annoksella ei saada vastetta, on epätodennäköistä, että toisesta annoksesta olisi hyötyä samaan kohtaukseen.

Jos riittävää lievitystä ei saavuteta 2,5 mg:n annoksilla, seuraavien kohtausten hoitoon voidaan harkita 5 mg:n Zolmitriptan Sandoz -annoksia.

Kokonaisvuorokausiannos ei saa olla yli 10 mg. Vuorokauden aikana saa ottaa korkeintaan 2 Zolmitriptan Sandoz -annosta.

Zolmitriptan Sandozia ei ole tarkoitettu migreenin ehkäisyyn.

Pediatriset potilaat

- Lapset (alle 12 vuotta)
Tsolmitriptaenin turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Tästä syystä Zolmitriptan Sandozin käyttöä lapsilla ei suositella.
- Nuoret (12–17 vuotta)
Tsolmitriptaenin tehoa 12–17-vuotiailla nuorilla ei ole varmistettu. Saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta. Tästä syystä Zolmitriptan Sandozin käyttöä nuorilla ei suositella.

Käyttö yli 65-vuotiailla potilailla

Tsolmitriptaatin turvallisuutta ja tehoa yli 65-vuotiailla ei ole arvioitu. Tästä syystä Zolmitriptan Sandozin käyttöä iäkkäillä henkilöillä ei suositella.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Tsolmitriptaatin metabolia on hidastunut potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, suositellaan enimmäisannoksena 5 mg vuorokaudessa. Annoksen sovittaminen ei kuitenkaan ole tarpeen potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on yli 15 ml/min. (ks. kohdat 4.3 ja 5.2.)

Annoksen muuttamista edellyttävät yhteisvaikutukset (ks. kohta 4.5)

MAO-A-estäjiä käyttävillä potilailla suositeltava enimmäisvuorokausiannos on 5 mg. Simetidiiniä käyttävillä potilailla suositeltava tsolmitriptaatin enimmäisvuorokausiannos on 5 mg.

Tiettyjä CYP1A2:n estäjiä kuten fluvoksamiinia ja kinoloneja (esim. siprofloksasiinia) käyttävillä potilailla suositeltava tsolmitriptaatin enimmäisvuorokausiannos on 5 mg.

Antotapa

Suussa hajoava tabletti voidaan ottaa ilman nestettä. Se liukenee kielen päällä nopeasti ja niellään syljen mukana. Tätä lääkemuotoa voidaan käyttää tilanteissa, joissa nesteitä ei ole saatavilla, tai jos halutaan välttää pahoinvointia ja oksentelua, joita tablettien ottaminen nesteen kera saattaa aiheuttaa. Tsolmitriptaatin imeytyminen Zolmitriptan Sandoz -tableteista voi kuitenkin olla hitaampaa, jolloin vaikutus saattaa alkaa myöhemmin.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Keskivaikea tai vaikea hypertensio ja lievä, huonossa hoitotasapainossa oleva hypertensio.

Tämän ryhmän yhdisteiden (5HT_{1B/1D}-reseptoriagonistit) käyttöön on liitetty sepelvaltimospasmeja, minkä vuoksi potilaat, joilla on ollut iskeeminen sydänsairaus, on jätetty kliinisten tutkimusten ulkopuolelle. Tsolmitriptaania ei siksi tule antaa potilaille, joilla on ollut sydäninfarkti tai joilla on iskeeminen sydänsairaus, sepelvaltimospasmi (Prinzmetal'n angina) tai perifeerinen verisuonisairaus, eikä potilaille, joilla on iskeemiseen sydänsairauteen viittaavia oireita tai löydöksiä.

Ergotamiinin, ergotamiinijohdosten (mukaan lukien metysergidi), sumatriptaatin, naratriptaatin ja muiden 5-HT_{1B/1D}-reseptoriagonistien samanaikainen käyttö tsolmitriptaatin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

Tsolmitriptaania ei tule käyttää potilaille, joilla on aiemmin ollut iskeeminen aivoverenkierron sairaus (CVA) tai ohimenevä iskeeminen aivoverenkiertohäiriö (TIA).

Tsolmitriptaani on vasta-aiheista potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 15 ml/min.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tsolmitriptaania tulee käyttää vain, kun migreenin diagnoosi on varma. Muut mahdollisesti vakavat neurologiset tilat on suljettava huolellisesti pois ennen minkään akuutin migreenihoidon aloittamista päänsärkypotilailla, joilla ei ole aiemmin todettu migreeniä, ja migreenipotilailla, joilla esiintyy epätyypillisiä oireita. Tsolmitriptaania ei ole tarkoitettu käytettäväksi hemiplegisessä, basilaarisessa eikä oftalmoplegisessä migreenissä. 5-HT_{1B/1D}-reseptoriagonisteja käyttäneillä potilailla on ilmoitettu

aivohalvauksia ja muita aivoverenkiertotapahtumia. On otettava huomioon, että migreenipotilaat saattavat kuulua aivoverenkiertotapahtumien riskiryhmään.

Potilaiden, joilla on oireinen Wolff–Parkinson–Whiten oireyhtymä tai rytmihäiriötä, joihin liittyy muu ylimääräinen johtoratahäiriö sydämessä, ei tule käyttää tsolmitriptaania.

Kuten muidenkin 5-HT_{1B/1D}-agonistien käytön yhteydessä, hyvin harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu sepelvaltimospasmeja, angina pectorista ja sydäninfarkteja. Tsolmitriptaania ei pidä antaa potilaille, joilla on iskeemisen sydäntaudin riskitekijöitä (kuten tupakointi, kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, diabetes, perimä), ennen kuin heille on tehty kardiiovaskulaarinen arviointi (ks. kohta 4.3). Erityistä huomiota on kiinnitettävä postmenopausaalisiin naisiin ja yli 40-vuotiaisiin miehiin, joilla on kyseisiä riskitekijöitä. Kardiiovaskulaaririskin arvioinneissa ei kuitenkaan välttämättä tunnisteta kaikkia sydänpotilaita, ja hyvin harvoin vakavia sydäntapahtumia on esiintynyt potilailla, joilla ei ole entuudestaan kardiiovaskulaarisairautta.

Kuten muidenkin 5-HT_{1B/1D}-agonistien käytön yhteydessä, tsolmitriptaania annon jälkeen on ilmoitettu painavaa, puristavaa tai kirstävää tunnetta rinnassa (ks. kohta 4.8). Jos rintakipua tai iskeemisen sydäntaudin oireita ilmenee, uusia tsolmitriptaaniannoksia ei saa ottaa ennen kuin tarkoituksenmukainen lääketieteellinen arviointi on suoritettu.

Kuten muidenkin 5-HT_{1B/1D}-agonistien käytön yhteydessä, ohimenevää systeemisen verenpaineen nousua on ilmoitettu sekä hypertensiotilailta että potilailla, joilla ei ole ollut anamneesissa hypertensiota. Verenpaineen nousuihin on vain hyvin harvoin liittynyt kliinisesti merkitseviä tapahtumia. Tsolmitriptaania suositusannosta ei saa ylittää.

Serotoniinisyndroomaa on raportoitu, kun triptaaneja on käytetty yhdessä serotoninergisten lääkkeiden kanssa, kuten selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI). Serotoniinisyndrooma voi olla hengenvaarallinen tila ja se on todennäköinen, jos (serotoninergista valmistetta käytettäessä) havaitaan jokin seuraavista oireista:

- spontaani klonus (nykimäkouristus)
- indusoitu klonus tai silmän klonus, johon liittyy kiihtyneisyys tai runsas hikoilu
- vapina ja heijastevilkkaus
- suurentunut lihasjänteys, johon liittyy ruumiinlämpö > 38 °C sekä indusoitu tai silmän klonus.

Jos tsolmitriptaania ja SSRI- tai SNRI-lääkkeiden samanaikainen käyttö on välttämätöntä, tulee potilasta tarkkailla huolellisesti etenkin hoitoa aloittaessa ja annostusta nostettaessa (ks. kohta 4.5). Oireet paranevat yleensä nopeasti, kun serotoninergisten lääkkeiden käyttö lopetetaan. Oireita hoidetaan niiden luonteen ja vaikeusasteen mukaisesti.

Minkä tahansa lääketyypin särkylääkkeiden pitkäaikainen käyttö päänsäryn hoitoon voi pahentaa päänsärkyä. Jos näin tapahtuu tai epäillään tapahtuneen, asiasta tulee keskustella lääkärin kanssa ja hoito tulee lopettaa. Lääkepäänsärky tulee epäillä, jos potilaalla on toistuvaa tai päivittäistä päänsärkyä päänsärkylääkkeiden säännöllisestä käytöstä huolimatta (tai sen vuoksi).

Zolmitriptan Sandoz sisältää natriumia, sulfiitteja ja aspartaamia.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per suussa hajoava tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Sulfiitit saattavat harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa vakavia yliherkkyysoireita ja bronkospasmeja.

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,5 mg aspartaamia per suussa hajoava tabletti. Aspartaami on fenyylialaniinin lähde. Voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyyliketonuria (PKU).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty kofeiinilla, ergotamiinilla, dihydroergotamiinilla, parasetamolilla, metoklopramidilla, pitsotifeenilla, fluoksetiinilla, rifampisiinilla sekä propranololilla. Tsolmitriptaaniin ja sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja.

Terveillä tutkimushenkilöillä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että tsolmitriptaaniin ja ergotamiinin välillä ei ole farmakokineettisiä eikä kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia. Suurentunut sepelvaltimospasmin riski on kuitenkin teoriassa mahdollinen, joten samanaikainen käyttö on vasta-aiheista. Ergotamiinia sisältävien valmisteiden käytön jälkeen on hyvä odottaa vähintään 24 tuntia ennen tsolmitriptaaniin käyttöä. Vastaavasti tsolmitriptaaniin käytön jälkeen on hyvä odottaa vähintään kuusi tuntia ennen ergotamiinia sisältävän valmisteiden käyttöä (ks. kohta 4.3).

Spesifisen MAO-A-estäjän, moklobemidin, käytön jälkeen tsolmitriptaaniin AUC-arvo suureni hieman (26 %) ja aktiivisen metaboliitin AUC-arvo kolminkertaistui. Tämän vuoksi tsolmitriptaaniin suositeltava enimmäisannos on MAO-A-estäjiä käyttävillä potilailla 5 mg vuorokaudessa. Valmisteita ei saa käyttää yhdessä, jos moklobemidiannostus on yli 150 mg x 2.

CYP450-toimintaa laajasti estävän simetidiinin käytön jälkeen tsolmitriptaaniin puoliintumisaika piteni 44 % ja AUC-arvo suureni 48 %. Myös sen aktiivisen, N-desmetyloidun metaboliitin (N-desmetyylitolmitriptaani) puoliintumisaika sekä AUC-arvo kaksinkertaistuivat. Simetidiiniä käyttävillä potilailla suositeltava tsolmitriptaaniin enimmäisvuorokausiannos on 5 mg. Yleisen yhteisvaikutusprofiilin perusteella yhteisvaikutuksia tiettyjen CYP1A2:n estäjien kanssa ei voida sulkea pois. Tämän vuoksi on suositeltavaa pienentää annosta samaan tapaan, jos tämäntyyppisiä yhdisteitä, kuten fluvoksamiinia ja kinoloneja (esim. siprofloksasiinia), käytetään.

Selegiliinillä (MAO-B-estäjä) ja fluoksetiinilla (SSRI-lääke) ei ollut farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia tsolmitriptaaniin kanssa. Serotoniinioireyhtymän kaltaisia oireita (mm. muutokset psyykkisessä tilassa, autonomisen hermoston epävakaus ja neuromuskulaariset poikkeavuudet) on kuitenkin ilmoitettu, kun potilas on käyttänyt samanaikaisesti SSRI- tai SNRI-lääkkeitä ja triptaaneja (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutukset voivat olla yleisempiä, jos triptaaniin kanssa käytetään mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävää rohdosvalmistetta.

Kuten muutkin 5-HT_{1B/1D}-reseptoriagonistit, tsolmitriptaani voi hidastaa muiden lääkevalmisteiden imeytymistä.

Muiden 5-HT_{1B/1D}-agonistien käyttöä 24 tunnin kuluessa tsolmitriptaanihoidosta tulee välttää. Vastaavasti myös tsolmitriptaaniin käyttöä 24 tunnin kuluessa muiden 5-HT_{1B/1D}-agonistien käytöstä on vältettävä.

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tämän lääkevalmisteiden turvallisuutta ihmisen raskauden aikana ei ole vahvistettu. Kokeelliset eläintutkimukset eivät viittaa suoraan teratogeenisiin vaikutuksiin. Osa alkiotoksisuustutkimusten löydöksistä viittasi kuitenkin alkion elinkelpoisuuden huonontumiseen. Tsolmitriptaaniin käyttöä tulee harkita vain, jos odotettavissa oleva hyöty äidille on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski.

Imetys

Tutkimukset ovat osoittaneet, että tsolmitriptaani erittyy maitoon imettävillä eläimillä. Tsolmitriptaaniin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tietoja. Tämän vuoksi on noudatettava

varovaisuutta, kun tsolmitriptaania käytetään imetyksen aikana. Imetettävän lapsen altistus on minimoitava tauottamalla imetys 24 tunnin ajaksi hoidon jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tsolmitriptaaniilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Psykomotorisissa testeissä ei ilmennyt merkitsevää suorituskyvyn heikkenemistä pienellä ryhmällä terveitä henkilöitä, jotka saivat enintään 20 mg:n tsolmitriptaaniannoksia. Potilaiden on noudatettava varovaisuutta tarkkuutta vaativissa tehtävissä (esim. autolla ajo tai koneiden käyttö), koska migreenikohtauksen aikana saattaa esiintyä uneliaisuutta ja muita oireita.

4.8 Haittavaikutukset

Mahdolliset haittavaikutukset ovat tyypillisesti ohimeneviä. Ne ilmenevät yleensä neljän tunnin kuluessa annoksen ottamisesta, eivät lisäänty lääkettä toistuvasti käytettäessä ja ne häviävät itsestään ilman lisähoitoa.

Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu tsolmitriptaaniin annon jälkeen:

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet kuten urtikaria, angioedeema ja anafylaktiset reaktiot	
Hermosto	Aistipoikkeamat ja -häiriöt: Huimaus Päänsärky Hyperestesia Parestesia Uneliaisuus Lämmöntunne			
Sydän	Sydämentykytys	Takykardia		Sydäninfarkti Angina pectoris Sepelvaltimospasmi
Verisuonisto		Verenpaineen lievä kohoaminen Ohimenevä systeemisen verenpaineen kohoaminen		
Ruansulatuselimistö	Vatsakipu Pahoinvointi Oksentelu Suun kuivuminen Nielemishäiriö			Iskemia tai infarkti (esim. suolistoischemia, suoliinfarkti, pernaifarkti), joka

				voi ilmetä verisenä ripulina tai vatsakipuna
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihashyökkös Lihassärky			
Munuaiset ja virtsatiet		Polyuria Tihentynyt virtsaamistarve		Virtsaamispakko
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Voimattomuus Painon, ahtauden, kivun tai puristuksen tunne kurkussa, kaulassa, raajoissa tai rinnassa			

Jotkin oireet voivat liittyä itse migreenikohtaukseen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Sedaatio oli yleistä vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä, jotka saivat 50 mg kerta-annoksen suun kautta.

Tsolmitriptaanitabllettien eliminaation puoliintumisaika on 2,5–3 tuntia (ks. kohta 5.2), ja siksi potilaiden seuranta on jatkettava suussa hajoavien tsolmitriptaanitabllettien yliannostuksen jälkeen vähintään 15 tuntia tai niin kauan kuin oireita ja löydöksiä esiintyy.

Spesifistä vastalääkettä tsolmitriptaanille ei tunneta. Vaikeissa myrkytystapauksissa suositellaan tehohoitoimenpiteitä. Mm. potilaan ilmatiet tulee varmistaa ja pitää auki, riittävästä hapensaannista ja ventilaatiosta on huolehdittava ja kardiovaskulaaritoimintoja on seurattava ja tuettava.

Hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin vaikutuksesta seerumin tsolmitriptaanipitoisuuteen ei ole tietoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Analgeetit, Selektiiviset 5HT₁-reseptoriagonistit, ATC-koodi: N02CC03

Vaikutusmekanismi

Tsolmitriptaanin on osoitettu olevan selektiivinen verisuonten supistumista välittävien 5-HT_{1B/1D}-reseptorien agonisti. Tsolmitriptaanilla on voimakas affiniteetti ihmisen rekombinantteihin 5-HT_{1B}- ja 5-HT_{1D}-reseptoreihin ja pieni affiniteetti 5-HT_{1A}-reseptoreihin. Tsolmitriptaanilla ei ole merkittävää affiniteettia eikä farmakologista vaikutusta muihin 5-HT-reseptorien alatyyppeihin (5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄) eikä adrenergisiin, histamiini-, muskariini- eikä dopamiinireseptoreihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Eläimille tsolmitriptaani aiheuttaa vasokonstriktion kaulavaltimon verenkierrossa. Lisäksi kokeelliset eläintutkimukset osoittavat, että tsolmitriptaani estää sentraalista ja perifeeristä kolmoishermon aktiivisuutta estämällä neuropeptidien vapautumista (kalsitoniiniin geeniin liittyvä peptidi [CGRP], vasoaktiivinen intestinaalinen peptidi [VIP] ja substanssi P).

Kliininen teho ja turvallisuus

Tavanomaisilla tsolmitriptaanitableteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa tehoa havaitaan 1. tunnin kohdalta alkaen, ja vaikutus päänsärkyyn sekä muihin migreenioireisiin kuten pahoinvointiin, valo- ja ääniherkkyyteen voimistuu 2. ja 4. tunnin välillä.

Tavanomaisina tabletteina otettu tsolmitriptaani tehoa yhtä hyvin sekä auralliseen että aurattomaan migreeniin sekä kuukautisiin liittyvään migreeniin. Auran aikana otetun tsolmitriptaani (tavanomainen tabletti) ei ole osoitettu estävän migreenipäänsärkyä ja siksi tsolmitriptaani tulisi ottaa migreenin päänsärkyvaiheessa.

Pediatriset potilaat

696 migreeniä sairastavalla nuorella tehdyssä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa tsolmitriptaanitabletteja ei pystytty osoittamaan lumelääkettä paremmiksi annoksilla 2,5 mg, 5 mg ja 10 mg. Tehoa ei pystytty osoittamaan.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tsolmitriptaani imeytyy ihmisen verenkiertoon nopeasti ja tehokkaasti (vähintään 64-prosenttisesti) tavanomaisten tsolmitriptaanitablettien annon jälkeen. Kanta-aineen keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 40 %.

Kun valmistetta annettiin terveille tutkimushenkilöille 2,5–50 mg kerta-annoksena, tsolmitriptaani ja sen aktiivisen metaboliitin, N-desmetyylimetaboliitin, AUC- ja C_{max} -arvot olivat suhteessa annokseen. Tsolmitriptaani imeytyy nopeasti. Terveillä tutkimushenkilöillä 75 % C_{max} -arvosta saavutetaan tunnin kuluessa, ja plasman tsolmitriptaanipitoisuus pysyy suunnilleen tällä tasolla, kunnes annosta on kulunut 4–5 tuntia.

Ruoka ei vaikuta tsolmitriptaani imeytymiseen. Tsolmitriptaani ei havaittu kumuloituvan toistuvia annoksia käytettäessä.

Tsolmitriptaani ja sen metaboliittien pitoisuudet plasmassa ovat alhaisempia migreenikohtauksen aikana ensimmäiset neljä tuntia lääkkeen nauttimisesta verrattuna migreenittömään jaksoon. Tämä viittaa imeytymisen hidastumiseen. Tämä on johdonmukaista, sillä mahan tyhjenemisen on havaittu hidastuvan migreenikohtauksen aikana.

Suussa hajoavien tsolmitriptaanitablettien osoitettiin olevan bioekvivalentteja tavanomaisten tablettien kanssa tsolmitriptaani ja sen aktiivisen metaboliitin, N-desmetyylitolmitriptaani, AUC- ja C_{max} -arvojen perusteella arvioituna. Kliininen farmakologinen aineisto osoittaa, että suussa hajoavan tabletin tsolmitriptaani t_{max} -aika saattaa olla pidempi (vaihteluväli 0,6–5 tuntia, mediaani 3 tuntia) kuin tavanomaisilla tableteilla (vaihteluväli 0,5–3 tuntia, mediaani 1,5 tuntia). Aktiivisen metaboliitin t_{max} oli molemmissa lääkemuoodoissa sama (mediaani 3 tuntia).

Jakautuminen

Jakautumistilavuus laskimoon annon jälkeen on 2,4 l/kg. Tsolmitriptaani ja N-desmetyylimetaboliitin sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (noin 25 %).

Biotransformaatio

Tsolmitriptaani metaboloituminen on CYP1A2-entsyymistä riippuvaista ja sen aktiivinen metaboliitti N-desmetyylitolmitriptaani metaboloituu monoamiinioksidaasi A (MAO-A)-entsyymijärjestelmän

välityksellä. Kolme päämetaboliittia ovat indolietikkahappo- (plasman ja virtsan päämetaboliitti), N-oksidi- ja N-desmetyylianalgit. N-desmetyloitonut metaboliitti on aktiivinen toisin kuin muut. N-desmetyylimetaboliitti on myös 5HT_{1B/1D}-reseptoriagonisti, ja se on eläimillä teholtaan 2-6-kertainen tsolmitriptaaniin nähden. N-desmetyloituneen metaboliitin pitoisuudet plasmassa ovat noin puolet kanta-aineen arvoista, ja siksi sen oletetaan tuottavan osan tsolmitriptaaniin terapeuttisesta vaikutuksesta.

Eliminaatio

Tsolmitriptaani eliminoituu valtaosin maksassa tapahtuvan biotransformaation kautta, jonka jälkeen syntyneet metaboliitit erittyvät virtsaan. Yli 60 % oraalista kerta-annoksesta erittyy virtsaan (pääasiassa indolietikkahappometaboliittina) ja noin 30 % ulosteeseen pääasiassa muuttumattomana kanta-aineena.

Laskimoon annon jälkeen keskimääräinen kokonaispuhdistuma plasmasta on noin 10 ml/min/kg, josta neljännes on munuaispuhdistumaa. Munuaispuhdistuma on suurempi kuin glomerulusten suodatusnopeus, mikä viittaa munuaistubuluseritykseen. Tsolmitriptaaniin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on 2,5–3 tuntia. Metaboliittien puoliintumisaikat ovat samaa luokkaa, mikä viittaa siihen, että muodostumisnopeus on niiden eliminaatiota rajoittava tekijä.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Tsolmitriptaaniin ja sen kaikkien metaboliittien munuaispuhdistuma pienenee (7–8-kertaisesti) potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, verrattuna terveisiin tutkimushenkilöihin, vaikka kanta-aineen ja aktiivisen metaboliitin AUC-arvot olivat vain hieman suurempia (16 % ja 35 %) ja puoliintumisaikat pitenevät tunnilla 3–3,5 tuntiin. Nämä parametrit olivat terveiltä tutkimushenkilöiltä mitattujen arvojen rajoissa.

Maksan vajaatoiminta

Tutkimus, jossa selvitettiin maksan vajaatoiminnan vaikutusta tsolmitriptaaniin farmakokinetiikkaan, osoitti, että tsolmitriptaaniin AUC-arvo suureni 94 % ja huippupitoisuus 50 % potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta, ja AUC-arvo suureni 226 % ja huippupitoisuus 47 % potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta, verrattuna terveisiin vapaaehtoisiin. Altistus metaboliiteille, aktiivinen metaboliitti mukaan lukien, väheni. Aktiivisen metaboliitin N-desmetyylitolmitriptaani AUC-arvo pieneni 33 % ja huippupitoisuus 44 % potilailla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta, ja AUC-arvo pieneni 82 % ja huippupitoisuus 90 % potilailla, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta.

Iäkkäät

Tsolmitriptaaniin farmakokinetiikka oli samaa luokkaa terveillä iäkkäillä henkilöillä kuin terveillä nuorilla tutkimushenkilöillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annoksilla ja toistuvilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin toksisia vasteita vain paljon ihmisen enimmäisaltistusta suuremmilla altistuksilla.

Geenitoksisuustutkimusten (*in vitro* ja *in vivo*) tulokset osoittavat, ettei tsolmitriptaani todennäköisesti ole geenitoksinen kliinisessä käytössä.

Hiiressä ja rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa ei havaittu kasvaimia, joilla olisi merkitystä tsolmitriptaaniin kliinisessä käytössä.

Muiden 5-HT_{1B/1D}-agonistien tavoin tsolmitriptaani sitoutuu melaniiniin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni
Natriumvetykarbonaatti
Vedetön sitruunahappo
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Mannitoli (E421)
Appelsiiniaromi (sisältää natriumia, sulfitteja ja propyleeniglykolia)
Aspartaami (E951)
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Suussa hajoavat tabletit on pakattu Al/Al-läpipainopakkauksiin ja edelleen koteloon.

Pakkauskoot: 2, 3, 4, 6, 10, 12, 18 tai 24 suussa hajoavaa tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

28276

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03.01.2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.12.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.06.2021

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zolmitriptan Sandoz 2,5 mg munsönderfallande tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En munsönderfallande tablett innehåller 2,5 mg zolmitriptan.

Hjälpämnen med känd effekt:

En munsönderfallande tablett innehåller högst 25 ng sulfiter och 2,5 mg aspartam.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Munsönderfallande tablett.

Vit, rund, platt munsönderfallande tablett med ingraveringen ”ZMT 2.5” på den ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zolmitriptan Sandoz är avsett för vuxna 18 år eller äldre för akut behandling av migränhuvudvärk med eller utan aura.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen av Zolmitriptan Sandoz munsönderfallande tablett för behandling av en migränattack är 2,5 mg. Zolmitriptan Sandoz bör tas vid första tecknet på migränhuvudvärk, men är effektivt även när det tas i ett senare skede.

Om migränsymtomen återkommer inom 24 timmar efter ett initialt svar kan en andra dos tas. Den andra dosen får tas tidigast 2 timmar efter den initiala dosen. Om patienten inte svarar på den första dosen, är det osannolikt att en andra dos hjälper för samma attack.

Om patienten inte får tillfredsställande lindring med dosen 2,5 mg, kan dosen 5 mg av Zolmitriptan Sandoz övervägas för följande attacker.

Den totala dygnsdosen får inte överstiga 10 mg. Mer än 2 doser av Zolmitriptan Sandoz får inte tas under en 24-timmarsperiod.

Zolmitriptan Sandoz är inte indicerat för profylax av migrän.

Pediatrik population

- Barn (under 12 år)
Säkerhet och effekt för zolmitriptan för barn från födseln upp till 12 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Användning av Zolmitriptan Sandoz till barn rekommenderas därför inte.
- Ungdomar (12–17 år)
Effekten för zolmitriptan hos barn i åldern 12-17 år har inte fastställts. Data som för närvarande finns tillgängliga beskrivs i avsnitt 5.1, men ingen doseringsrekommendation kan ges. Användning av Zolmitriptan Sandoz till ungdomar rekommenderas därför inte.

Patienter över 65 år

Säkerhet och effekt för zolmitriptan hos personer över 65 år har inte fastställts. Användning av Zolmitriptan Sandoz till äldre rekommenderas därför inte.

Nedsatt leverfunktion

Metabolismen av zolmitriptan är reducerad hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). För patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion rekommenderas en maximal dos på 5 mg under 24 timmar. Emellertid är det inte nödvändigt med dosjustering för patienter med lätt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Dosen behöver inte justeras för patienter med kreatininclearance över 15 ml/min (se avsnitt 4.3 och avsnitt 5.2).

Interaktioner som kräver dosjustering: (se avsnitt 4.5)

För patienter som tar MAO-A-hämmare rekommenderas en maximal dos på 5 mg under 24 timmar. En maximal dos på 5 mg zolmitriptan under 24 timmar rekommenderas till patienter som tar cimetidin.

En maximal dos på 5 mg zolmitriptan under 24 timmar rekommenderas till patienter som tar specifika CYP1A2-hämmare såsom fluvoxamin och kinoloner (t.ex. ciprofloxacin).

Administreringssätt

Den munsönderfallande tabletten kan tas utan vätska. Den löses upp snabbt på tungan och sväljs med saliven. Denna läkemedelsform kan användas i situationer där vätskor inte är tillgängliga, eller för att undvika illamående och kräkningar som kan orsakas av att tabletterna tas med vätska. Absorptionen av zolmitriptan från Zolmitriptan Sandoz tabletter kan dock vara långsammare, varvid effekten kan börja senare.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Måttlig eller svår hypertoni och lindrig, okontrollerad hypertoni.

Denna substansklass (5-HT_{1B/1D}-receptoragonister) har förknippats med koronar vasospasm och av denna anledning har patienter med ischemisk hjärtsjukdom exkluderats från de kliniska studierna. Zolmitriptan ska därför inte ges till patienter som haft hjärtinfarkt eller som har ischemisk hjärtsjukdom, koronar vasospasm (Prinzmetals angina) eller perifer kärlsjukdom, eller till patienter som har symtom eller tecken konsistenta med ischemisk hjärtsjukdom.

Samtidig administrering av ergotamin, ergotaminderivat (inklusive metysergid), sumatriptan, naratriptan och andra 5-HT_{1B/1D}-receptoragonister tillsammans med zolmitriptan är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).

Zolmitriptan ska inte ges till patienter med cerebrovaskulär händelse (CVA) eller transitorisk ischemisk attack (TIA) i anamnesen.

Zolmitriptan är kontraindicerat hos patienter med ett kreatininclearance understigande 15 ml/min.

4.4 Varningar och försiktighet

Zolmitriptan får endast användas när en tydlig diagnos på migrän har fastställts. Liksom vid övrig akut migränbehandling bör andra potentiellt allvarliga neurologiska tillstånd noga uteslutas innan man behandlar huvudvärk hos patienter som inte tidigare fått diagnosen migrän eller migränpatienter med atypiska symtom. Zolmitriptan är inte indicerat vid hemiplegisk migrän, basilarismigrän eller oftalmoplegisk migrän. Stroke och andra cerebrovaskulära händelser har rapporterats hos patienter

som behandlats med 5-HT_{1B/1D}-agonister. Det bör noteras att migränpatienter kan riskera att drabbas av cerebrovaskulära händelser.

Zolmitriptan ska inte ges till patienter med symtomgivande WPW-syndrom (Wolff-Parkinson-White) eller arytmier associerade med andra accessoriska ledningsbanor i hjärtat.

Liksom med andra 5-HT_{1B/1D}-agonister har koronar vasospasm, angina pectoris och hjärtinfarkt rapporterats i mycket sällsynta fall. För patienter med riskfaktorer för ischemisk hjärtsjukdom (t.ex. rökning, hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, hereditet) bör en kardiologisk utvärdering göras innan behandling med zolmitriptan inleds (se avsnitt 4.3). Detta bör speciellt beaktas för postmenopausala kvinnor och män över 40 år med dessa riskfaktorer. Utvärderingen kan dock inte identifiera alla patienter med hjärtsjukdom och i mycket sällsynta fall har allvarliga hjärthändelser förekommit hos patienter utan underliggande hjärt-kärlsjukdom.

Liksom med andra 5-HT_{1B/1D}-agonister har en känsla av tyngd eller tryck eller en stramande känsla över bröstet (se avsnitt 4.8) rapporterats efter administrering av zolmitriptan. Om patienten får bröstsmärtor eller symtom som kan tala för ischemisk hjärtsjukdom, bör inte ytterligare doser zolmitriptan tas förrän lämplig medicinsk utredning gjorts.

Liksom med andra 5-HT_{1B/1D}-agonister har övergående höjning av systemiskt blodtryck rapporterats hos patienter med och utan hypertoni i anamnesen. I mycket sällsynta fall har dessa öknings av blodtrycket varit förknippade med signifikanta kliniska händelser. Den rekommenderade dosen av zolmitriptan ska inte överskridas.

Serotoninsyndrom har rapporterats vid samtidig användning av triptaner och serotonerga läkemedel såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI). Serotoninsyndrom är ett potentiellt livshotande tillstånd och diagnos är trolig när (i närvaro av ett serotonergt läkemedel) något av följande observeras:

- spontan klonus
- inducerbar eller okulär klonus med agitation eller diafores
- tremor och hyperreflexi
- hypertoni och kroppstemperatur >38°C och inducerbar eller okulär klonus.

Om samtidig behandling med zolmitriptan och ett SSRI- eller SNRI-preparat är nödvändig rekommenderas noggrann observation av patienten, speciellt vid behandlingsstart och dosökningar (se avsnitt 4.5). Utsättandet av de serotonerga läkemedlen resulterar vanligen i en snabb förbättring. Behandlingen beror på typen och allvarlighetsgraden av symtomen.

Långvarig behandling med någon typ av smärtstillande medel mot huvudvärk kan förvärra huvudvärken. Om denna situation föreligger eller misstänks bör läkare rådfrågas och behandlingen bör sättas ut. Diagnosen huvudvärk till följd av överanvändning av läkemedel bör misstänkas hos patienter med frekvent eller daglig huvudvärk trots (eller på grund av) regelbunden användning av huvudvärksmedicin.

Zolmitriptan Sandoz innehåller natrium, sulfiter och aspartam.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per munsönderfallande tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

Sulfiter kan i sällsynta fall ge allvarliga överkänslighetsreaktioner och kramp i luftrören.

Detta läkemedel innehåller 2,5 mg aspartam per munsönderfallande tablett. Aspartam är en fenylyalaninkälla och kan vara skadlig för personer med fenylyketonuri (PKU).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har utförts med koffein, ergotamin, dihydroergotamin, paracetamol, metoklopramid, pizotifen, fluoxetin, rifampicin och propranolol. Inga kliniskt relevanta skillnader vad gäller farmakokinetiken för zolmitriptan eller dess aktiva metabolit har noterats.

Data från friska frivilliga tyder inte på någon farmakokinetisk eller kliniskt signifikant interaktion mellan zolmitriptan och ergotamin. Teoretiskt finns det emellertid en ökad risk för koronar vasospasm, och samtidig administrering är därför kontraindicerad. Efter användning av läkemedel innehållande ergotamin bör det gå minst 24 timmar innan zolmitriptan ges. Omvänt bör minst 6 timmar förflyta efter användning av zolmitriptan innan ergotamininnehållande läkemedel ges (se avsnitt 4.3).

Efter administrering av moklobemid, en specifik MAO-A-hämmare, sågs en liten ökning (26 %) av AUC för zolmitriptan och en trefaldig ökning av AUC för den aktiva metaboliten. Därför rekommenderas ett maximalt intag av 5 mg zolmitriptan under 24 timmar till patienter som tar MAO-A-hämmare. Dessa läkemedel ska inte ges samtidigt om moklobemid ges i en dos högre än 150 mg 2 gånger per dag.

Efter administrering av cimetidin, en generell CYP450-hämmare, ökade halveringstiden för zolmitriptan med 44 % och AUC ökade med 48 %. Dessutom fördubblades halveringstiden och AUC för den aktiva, N-desmetylerade metaboliten (N-desmetylzolmitriptan). En maximal dos av 5 mg zolmitriptan under 24 timmar rekommenderas till patienter som tar cimetidin. Baserat på den totala interaktionsprofilen kan interaktioner med specifika CYP1A2-hämmare inte uteslutas, och därför rekommenderas samma dosreduktion vid användning av föreningar av denna typ, såsom fluvoxamin och kinoloner (t.ex. ciprofloxacin).

Selegilin (MAO-B-hämmare) och fluoxetin (SSRI) hade inga farmakokinetiska interaktioner med zolmitriptan. Det finns dock rapporter som beskriver patienter med symtom som överensstämmer med serotonergt syndrom (inkluderande förändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) efter användning av selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och triptaner (se avsnitt 4.4).

Biverkningar kan vara vanligare vid samtidig användning av triptaner och naturläkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*).

Liksom med andra 5HT_{1B/1D}-receptoragonister kan zolmitriptan fördröja absorptionen av andra läkemedel.

Samtidig administrering av andra 5HT_{1B/1D}-agonister inom 24 timmar efter behandling med zolmitriptan bör undvikas. Likaledes bör administrering av zolmitriptan inom 24 timmar efter användning av andra 5HT_{1B/1D}-agonister undvikas.

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten för detta läkemedel vid användning hos gravida kvinnor har inte fastställts. Experimentella djurstudier har inte visat tecken på direkt teratogena effekter. Vissa fynd från embryotoxicitetsstudier tyder dock på nedsatt livsduglighet hos embryon. Administrering av zolmitriptan ska endast övervägas om den förväntade nyttan för modern är större än de eventuella riskerna för fostret.

Amning

Studier har visat att zolmitriptan passerar över i mjölken hos lakterande djur. Det finns inga data för passage av zolmitriptan till bröstmjolk hos människa. Försiktighet ska därför iakttas när zolmitriptan ges till ammande kvinnor. Amning bör undvikas under 24 timmar efter behandling för att minimera exponeringen av barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Zolmitriptan har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Hos en liten grupp friska frivilliga sågs ingen signifikant försämring av prestationsförmågan i psykomotoriska tester där zolmitriptan gavs i doser upp till 20 mg. Försiktighet rekommenderas för patienter som utför kvalificerade uppgifter (t.ex. kör bil eller använder maskiner) eftersom trötthet och andra symtom kan uppträda under en migränattack.

4.8 Biverkningar

Eventuella biverkningar är vanligen övergående, uppträder i regel inom 4 timmar efter dosering, ökar inte i frekvens vid upprepad dosering och försvinner spontant utan ytterligare behandling.

Följande definitioner gäller för incidensen av biverkningar:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Följande biverkningar har rapporterats efter administrering av zolmitriptan:

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner inkluderande urtikaria, angioödem och anafylaktiska reaktioner	
Centrala och perifera nervsystemet	Onormal eller rubbad sinnesförmåga: Yrsel Huvudvärk Hyperestesi Parestesi Somnolens Värmekänsla			
Hjärtat	Palpitationer	Takykardi		Hjärtinfarkt Angina pectoris Koronar vasospasm
Blodkärl		Lätt blodtrycksförhöjning Övergående höjning av systemiskt blodtryck		
Magtarmkanalen	Buksmärta Illamående Kräkningar Muntorrhet Dysfagi			Ischemi eller infarkt (t.ex. intestinal ischemi, intestinal infarkt, mjältinfarkt),

				vilket kan uppträda som blodig diarré eller buksmärtor
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelsvaghet Myalgi			
Njurar och urinvägar		Polyuri Ökad urineringsfrekvens		Akuta urinträngningar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni Tyngdkänsla, åststrammingskänsla, smärta eller tryck i svalg, hals, extremiteter eller bröstorg.			

Vissa av symtomen kan utgöra en del av själva migränattacken.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Sedering var vanligt hos frivilliga försökspersoner som fick en oral engångsdos om 50 mg.

Halveringstiden för elimineringen av zolmitriptantabletter är 2,5 till 3 timmar (se avsnitt 5.2) och patienterna ska därför övervakas efter överdosering av munsönderfallande zolmitriptantabletter i minst 15 timmar eller så länge som symtom och fynd förekommer.

Det finns inte någon känd specifik antidot för zolmitriptan. I svåra förgiftningsfall rekommenderas intensivvårdsåtgärder. Bl.a. ska patientens luftvägar säkras och hållas öppna, tillräcklig syretillförsel och ventilation säkerställas och de kardiovaskulära funktionerna övervakas och stödjas.

Inga data finns tillgängliga om inverkan av hemodialys eller peritonealdialys på zolmitriptankoncentrationen i serum.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Analgetika, Selektiva serotonin (5-HT₁)-agonister, ATC-kod: N02CC03

Verkningsmekanism

Zolmitriptan har visats vara en selektiv agonist till 5-HT_{1B/1D}-receptorer som förmedlar vasokonstriktion. Zolmitriptan har en potent affinitet till humana rekombinanta 5-HT_{1B}- och 5-HT_{1D}-receptorer och en låg affinitet till 5-HT_{1A}-receptorer. Zolmitriptan har ingen signifikant affinitet till eller farmakologisk inverkan på andra 5-HT-receptorsubtyper (5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄) eller adrenerga, histamin-, muskarin- eller dopaminreceptorer.

Farmakodynamisk effekt

I djurmodeller orsakar administrering av zolmitriptan vasokonstriktion i halspulsåderns blodcirkulation. Dessutom visar experimentella djurstudier att zolmitriptan hämmar central och perifer trigeminusnervaktivitet genom att hämma frisättningen av neuropeptider (kalcitoninrelaterad peptid [CGRP], vasoaktiv intestinal peptid [VIP] och substans P).

Klinisk effekt och säkerhet

I kliniska prövningar med konventionella zolmitriptantabletter observeras effekt från och med den första timmen och effekten på huvudvärk och andra migränsymtom såsom illamående, ljuskänslighet och ljudkänslighet förstärks mellan den andra och den fjärde timmen.

Zolmitriptan som tas som konventionella tableter är lika effektivt mot migrän med aura som mot migrän utan aura samt mot menstruationsrelaterad migrän. Zolmitriptan (en konventionell tablett) som tas under auran har inte visats förhindra migränhuvudvärk och därför bör zolmitriptan tas i huvudvärksfasen av migränattacken.

Pediatrik population

I en kontrollerad klinisk studie inkluderande 696 ungdomar med migrän visades inte zolmitriptantabletter fungera bättre än placebo vid doserna 2,5 mg, 5 mg och 10 mg. Någon effekt kunde inte påvisas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Zolmitriptan absorberas snabbt och effektivt i blodcirkulationen hos människa (minst 64 %) efter administrering av konventionella zolmitriptantabletter. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten för moderssubstanten är cirka 40 %.

Vid administrering till friska försökspersoner med en engångsdos om 2,5 till 50 mg var AUC och C_{max} för zolmitriptan och dess aktiva metabolit (N-desmetylmetylmetaboliten) proportionerliga mot dosen. Zolmitriptan absorberas snabbt. Hos friska försökspersoner uppnås 75 % av C_{max} -värdet inom en timme och plasmakoncentrationen av zolmitriptan hålls ungefär på denna nivå fram till 4–5 timmar efter administreringen.

Mat påverkar inte absorptionen av zolmitriptan. Zolmitriptan observerades inte ackumuleras vid upprepade doser.

Plasmakoncentrationerna av zolmitriptan och dess metaboliter är lägre än vanligt under de första 4 timmarna efter administrering av läkemedlet under en migränattack jämfört med en migränfri period. Detta indikerar att absorptionen blivit långsammare. Detta är logiskt, eftersom magtömningen har observerats bli långsammare under en migränattack.

De munsönderfallande zolmitriptantabletterna visades vara bioekvivalenta med konventionella tableter enligt bedömning på basis av AUC- och C_{max} -värdena för zolmitriptan och dess aktiva metabolit N-desmetylzolmitriptan. Kliniska farmakologiska data visar att den munsönderfallande tablettens t_{max} -tid för zolmitriptan kan vara längre (intervallet 0,6 till 5 timmar, median 3 timmar) än hos den konventionella tablett (intervallet 0,5 till 3 timmar, median 1,5 timme). Den aktiva metabolitens t_{max} var densamma i båda läkemedelsformerna (median 3 timmar).

Distribution

Distributionsvolymen efter intravenös administrering är 2,4 l/kg. Bindningen av zolmitriptan och N-desmetylmetylmetaboliten till plasmans proteiner är liten (cirka 25 %).

Metabolism

Metabolism av zolmitriptan är beroende av CYP1A2 och den aktiva metaboliten N-desmetylzolmitriptan metaboliseras via enzymssystemet monoaminoxidasa (MAOA). Det finns tre

huvudmetaboliter: indolättiksyra (huvudmetaboliten i plasma och urin) samt N-oxid- och N-desmetylanalogerna. Den N-desmetylerade metaboliten är aktiv, medan de övriga inte är det. Den N-desmetylerade metaboliten är också en 5HT_{1B/1D}-agonist och är 2 till 6 gånger så kraftfull, i djurmodeller, som zolmitriptan. Plasmakoncentrationerna av den N-desmetylerade metaboliten är ungefär hälften av moderssubstansens värden och den antas därför åstadkomma en del av den terapeutiska effekten av zolmitriptan.

Eliminering

Zolmitriptan elimineras till största delen genom metabolisering i levern och metaboliterna utsöndras därefter via urinen. Mer än 60 % av den orala engångsdosen utsöndras i urinen (huvudsakligen som en indolättiksyrametabolit) och cirka 30 % i avföringen huvudsakligen som oförändrad moderssubstans.

Efter intravenös administrering är det genomsnittliga totala plasmaclearance cirka 10 ml/min/kg, varav en fjärdedel är njurclearance. Njurclearance är större än den glomerulära filtreringshastigheten, vilket tyder på njurtubuliutsöndring. Den genomsnittliga halveringstiden för eliminering av zolmitriptan är 2,5 till 3 timmar. Metaboliterna har liknande halveringstider, vilket tyder på att omvandlingshastigheten är en faktor som begränsar deras eliminering.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Njurclearance för zolmitriptan och alla dess metaboliter är reducerat (7–8-faldigt) hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner, även om AUC-värdena för moderssubstansen och den aktiva metaboliten endast var något högre (16 % och 35 %) och halveringstiderna ökade med en timme till 3–3,5 timmar. Dessa parametrar låg inom gränserna för värden uppmätta från friska försökspersoner.

Nedsatt leverfunktion

En studie, där inverkan av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för zolmitriptan undersöktes, visade att AUC för zolmitriptan ökade 94 % och C_{max} för zolmitriptan ökade 50 % hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion samt att AUC ökade 226 % och C_{max} ökade 47 % hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion, jämfört med friska frivilliga. Exponeringen för metaboliterna, inklusive den aktiva metaboliten, minskade. AUC-värdet för den aktiva metaboliten N-desmetylzolmitriptan minskade med 33 % och den maximala koncentrationen minskade med 44 % hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion, medan AUC-värdet minskade med 82 % och den maximala koncentrationen minskade med 90 % hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Äldre

Zolmitriptans farmakokinetik var i samma kategori hos friska äldre individer som hos friska unga försökspersoner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetstester vid engångsdoser och upprepade doser observerades toxiska svar endast vid exponeringar som var mycket högre än den maximala exponeringen hos människor.

I genotoxicitetstester (*in vitro* och *in vivo*) visar resultaten på att zolmitriptan sannolikt inte är genotoxisk i klinisk användning.

I karcinogenicitetstester på möss och råttor observerades inga tumörer som skulle ha betydelse vid klinisk användning av zolmitriptan.

Liksom andra 5-HT_{1B/1D}-agonister binder sig zolmitriptan till melanin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Silikoniserad mikrokristallin cellulosa
Krospovidon
Natriumvätekarbonat
Vattenfri citronsyra
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Mannitol (E421)
Apelsinarom (innehåller natrium, sulfiter och propylenglykol)
Aspartam (E951)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De munsönderfallande tablettorna är förpackade i Al/Al-blisterförpackningar och ytterligare i en kartong.

Förpackningsstorlekar: 2, 3, 4, 6, 10, 12, 18 eller 24 munsönderfallande tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

28276

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 03.01.2012

Datum för den senaste förnyelsen: 23.12.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.06.2021